

Standardy postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B

Diagnostic and therapeutic standards in chronic hepatitis type B

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie

Summary: The treatment of chronic B hepatitis is a real challenge for the clinician, who should be familiar with the natural course of the disease and the cross-resistance of the available antiviral drugs and should have access to a good diagnostic laboratory. Measurement of viremia by the very sensitive real-time PCR method is currently a diagnostic standard. Results should be given in international units per ml. Indications for treatment are the same for HBeAg-positive and -negative chronic B hepatitis and are based on a serum HBV-DNA level >2000 IU/ml and/or elevated liver enzymes and histological activity. Six drugs are registered for treatment: interferons (recombinant and pegylated alpha-2a) and the nucleot(s)ide analogues (NUCs): lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, and telbivudine. First-line treatment should be either interferon, because of the finite duration of treatment and better sustained response off-treatment compared with NUCs, or entecavir, because of its highest potency and high genetic barrier to resistance. A rational choice is sometimes difficult and depends on the clinical situation. Careful monitoring every 12 or 24 weeks is required. In case of primary non-response, partial response, or virological breakthrough, a change of drug or an appropriate modification of treatment is necessary.

Słowa kluczowe: przewlekłe wzw typu B • polimerazowa reakcja łańcuchowa w czasie rzeczywistym • analogi nukleot(z)ydowe • peginterferon

Key words: chronic hepatitis type B • real-time PCR • nucleot(s)ide analogues • pegylated interferon

Adres do korespondencji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie, Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV), z uwagi na ogromną liczbę osób zakażonych oraz zagrażające zdrowiu i życiu odległe następstwa przewlekłej infekcji, zostało uznane przez Światową Organizację Zdrowia za jeden z wiodących problemów medycznych na świecie. Skalę zjawiska obrazuje fakt, że jedna trzecia mieszkańców globu wykazuje cechy przebytej infekcji HBV, ponad 350 milionów to przewlekli nosiciele i potężny rezerwuuar wirusa, a rocznie notuje się ponad milion zgonów z powodu odległych następstw zakażenia w postaci schyłkowej marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego [1]. Globalny charakter występowania HBV wymusił całą strategię działań profilaktycznych włączając w to dostępne od wielu lat skuteczne szczepienia ochronne, które spowodowały wyraźny spadek zachorowań na ostre wzw typu B w krajach rozwiniętych, jednakże na obszarach o niskim statusie socjoekonomicznym zakażenie HBV jest nadal nie rozwiązany pro-

blemem epidemiologicznym i wiodącą przyczyną marskości oraz raka pierwotnego wątroby. Podstawowym celem leczenia przeciwvirusowego jest więc przeciwdziałanie odległym powikłaniom zakażenia, a tym samym obniżenie wskaźników śmiertelności z powodu następstw zakażenia HBV. Terapia anti-HBV nie jest jednak zadaniem łatwym. Z jednej strony mamy do wyboru coraz więcej leków o zróżnicowanej skuteczności i nieco odmiennych wskazaniach do stosowania, a z drugiej strony chorobę, która przybiera różnorodne formy, nie zawsze wymagające leczenia. Coraz rzadziej spotyka się klasyczne HBe-dodatnie pzw typu B, wywołane szczepem dzikim HBV na „korzyść” tzw. HBe-ujemnego pzw B, które stanowi obecnie ponad 70% wszystkich przewlekłych zakażeń HBV w Europie [2]. To ostatnie może wiązać się z utrzymującą się replikacją naturalnie występujących wariantów wirusa z nukleotydomi substytucjami w regionie promotora dla antygeny rdzeniowego (precore/core). Jednakże

w części przypadków u osób HBs-dodatnich nie stwierdza się replikacji HBV, a przewlekłe zakażenie ma postać nieaktywnego nosicielstwa antygeny HBs. Rozróżnienie poszczególnych faz przewlekłego zakażenia HBV i na tej podstawie podejmowanie decyzji terapeutycznych, a także prowadzenie leczenia wymaga dostępu do odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej. Poszerzające się armamentarium diagnostyczno-terapeutyczne z jednej strony zwiększa szanse pacjenta na skuteczne leczenie przeciwwirusowe, ale jednocześnie stwarza konieczność opracowania praktycznego przewodnika po diagnostyce i terapii HBV.

Fazy przewlekłego zakażenia HBV

Przebieg pzw typu B jest zróżnicowany w zależności od wieku, w którym dochodzi do kontaktu z wirusem, a także od skuteczności, z jaką układ immunologiczny pacjenta kontroluje replikację HBV. Inaczej będzie wyglądała historia naturalna wrodzonego lub nabytego w okresie niemowlęcym zakażenia HBV, a inaczej zakażenia nabytego w wieku dorosłym. Wyróżnia się pięć faz pzw typu B, choć podział ten nie oznacza, że wszystkie fazy zakażenia muszą wystąpić u jednego chorego, ani że występują w określonej kolejności.

Faza immunotolerancji

Ten okres zakażenia cechuje się nasiloną replikacją HBV, co przejawia się bardzo wysokim poziomem surowiczego HBV-DNA, a tym samym dużą zakaźnością chorego, a także obecnością we krwi antygeny HBe. Tolerowanie wirusa przez układ immunologiczny skutkuje brakiem zmian zapalnych w wątrobie, albo bardzo łagodnym przebiegiem zapalenia o wolnej progresji i trwale prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych. Faza immunotolerancji trwa przez wiele lat (nawet do 30) i zwykle jest następstwem zakażenia okołoporodowego [3]. W tym okresie szansa na samoistną eliminację antygenów wirusowych jest nikła. Również leczenie przeciwwirusowe jest mało skuteczne i, poza pewnymi wyjątkami, nie powinno być stosowane.

Faza immunoeliminacji

Ten okres zakażenia na ogół następuje po fazie tolerancji immunologicznej u osób z okołoporodowym zakażeniem HBV, albo jest następstwem przejścia ostrego zakażenia HBV w proces przewlekły u osoby dorosłej. W fazie tej, trwającej od kilkunastu tygodni do kilku lat, wiremia jest dużo niższa, aminotransferazy wahają się od wartości prawidłowych do znacznie podwyższonych, w tkance wątrobowej toczy się postępujący proces zapalny o zmiennym nasileniu i dużo szybszej progresji włóknienia w porównaniu z fazą tolerancji immunologicznej. Antygen HBe jest na ogół obecny we krwi, ale częściej niż w okresie immunotolerancji może dochodzić do jego spontanicznej eliminacji [1,4]. Chorzy w tej fazie zakażenia wymagają leczenia przeciwwirusowego. Zejściem reaktywnej fazy immunologicznej może być HBe-ujemne pzw B, nieaktywne nosicielstwo antygeny HBs albo tak zwane zakażenie utajone, które następuje po eliminacji antygeny powierzchniowego wirusa.

Nieaktywne nosicielstwo antygeny HBs

Faza ta jest bardzo korzystnym dla chorego następstwem eliminacji antygeny HBe i serokonwersji do anti-HBe w związku z dostateczną kontrolą immunologiczną nad zakażeniem.

Okres ten cechuje się bardzo niewielką albo niewykrywalną dostępnymi metodami wiremią HBV, prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych i ustąpieniem aktywnych zmian zapalnych w wątrobie [5,6]. Prognoza w tej postaci zakażenia jest bardzo dobra pod warunkiem odzyskania kontroli immunologicznej nad HBV przed dokonaniem się zmian marskich w wątrobie. Przy nieoznaczalnej wiremii ryzyko progresji do marskości i raka wątrobowokomórkowego jest niewielkie. Nieaktywne nosicielstwo HBsAg wiąże się z minimalną zakaźnością dla otoczenia. W niewielkim odsetku przypadków może dojść do eliminacji antygeny HBs z lub bez serokonwersji do anti-HBs.

HBe-ujemne przewlekłe wzw B

Jest to właściwie faza immunoeliminacji w późniejszym okresie, czyli po dokonaniu się serokonwersji z HBeAg do anti-HBe. Nie zawsze eliminacja antygeny HBe oznacza zanik aktywnej replikacji HBV i wyciszenie procesu zapalnego w wątrobie. W tej fazie dochodzi do okresowych zaostrzeń ze zwykłymi wiremii HBV we krwi i aktywności aminotransferaz oraz cechami aktywnego zapalenia w tkance wątrobowej w związku z replikacją mutantów HBV z substytucjami nukleozydowymi w regionie precore/core, które uniemożliwiają syntezę HBeAg [7]. Chorzy HBe-ujemni wymagają częstych kontroli parametrów laboratoryjnych dla uchwycenia takich zaostrzeń i podjęcia stosownego leczenia. W celu zróżnicowania HBe-ujemnego pzw B z nieaktywnym nosicielstwem antygeny HBs rekomenduje się oznaczanie ALT i HBV-DNA raz na trzy miesiące przez okres co najmniej jednego roku [2].

HBsAg-ujemne pzw B, czyli utajone zakażenie HBV

Po wyeliminowaniu antygeny HBs (co zdarza się dość rzadko zarówno spontanicznie jak i pod wpływem leczenia) może utrzymywać się minimalna replikacja HBV, wykrywana jedynie w tkance wątrobowej, w związku z przetrwaniem w hepatocytach formy episomalnej genomu HBV. Taki chory ma nieoznaczalny HBV-DNA w surowicy krwi i trwale prawidłową aktywność ALT, ale w szczególnych okolicznościach może reaktywować zakażenie, na przykład pod wpływem immunosupresji lub zakażenia HIV. Zakaźność osób anti-HBe(+) jest dyskusyjna, jednakże w związku z ryzykiem obecności cccDNA w komórkach wątrobowych osoby takie nie mogą być dawcami wątroby. Kliniczne znaczenie utajonego zakażenia HBV, zwłaszcza ryzyko progresji do marskości wątroby i HCC, jest niejasne [8].

Standardy diagnostyczne

Prowadzenie chorych z przewlekłym zakażeniem HBV wymaga dobrego zaplecza diagnostycznego. Diagnostyka pzw B obejmuje:

- podstawowe badania laboratoryjne obrazujące stan zapalny w wątrobie i jej funkcję metaboliczną; do tych badań należy aktywność enzymów wątrobowych ALT i AST, enzymów cholestatycznych ALP i GGTP, stężenie bilirubiny, czas protrombinowy, poziom albumin, morfologia krwi, poziom alfa-fetoproteiny; dużą wagę należy przywiązywać do nieznacznie nawet podwyższonej aktywności aminotransferaz, ponieważ wartości z górnego zakresu normy mogą już świadczyć o toczącym się w tkance wątrobowej procesie zapalnym; ponadto ważnym zjawiskiem jest pojawienie się przewagi AST nad ALT, a także małopłytko-



- wości, co może wskazywać na dokonaną przemianę marną w wątrobie;
- badania obrazowe, przede wszystkim badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, a w razie konieczności trójfazowe badanie komputerowe;
 - badania immunoserologiczne, w tym oznaczanie markerów zakażenia HBV, czyli antygenów wirusowych i odpowiednich przeciwciał, a także badania serologiczne w kierunku innych zakażeń, np. HCV, HDV czy HIV;
 - oznaczanie materiału genetycznego wirusa, które uchodzi za podstawowe badanie diagnostyczne przy podejmowaniu czy zmianie decyzji terapeutycznych; obecnie złotym standardem jest oznaczanie HBV-DNA metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (real-time PCR) z uwagi na dużą czułość i szeroki zakres liniowości tego badania [9]; jeżeli badanie tą techniką jest nieosiągalne, należy posługiwać się metodą o największej dostępnej czułości; zgodnie z zaleceniem WHO wyniki wirerii powinny być podawane nie w kopiach/ml, a w jednostkach międzynarodowych (IU/ml) [10]; dla właściwego porównania wyników jeden pacjent powinien mieć, w miarę możliwości, wszystkie oznaczenia HBV-DNA wykonywane tą samą metodą;
 - badanie histopatologiczne punktu wątroby; badanie to pozwala ocenić aktywność zapalną pzw i rozmiar włóknienia, i w wielu wypadkach pomaga w podejmowaniu decyzji terapeutycznych; należy podkreślić, że biopsja wątroby nie zawsze jest konieczna, np. można z niej zrezygnować przy oczywistym klinicznym rozpoznaniu marskości wątroby, albo w ewidentnych wskazaniach do leczenia przeciwwirusowego, które będzie podjęte niezależnie od wyniku badania histologicznego, np. u chorych HBsAg(+) po przeszczepach narządowych; wyjąwszy powyższe wskazaniem do wykonania biopsji wątroby jest podwyższona aktywność ALT i/lub wirerii HBV > 2000 IU/ml.

Cele leczenia pzw typu B

Celem leczenia przeciwwirusowego z założenia nie jest eradycja zakażenia z uwagi na tworzenie przez HBV stabilnej formy genomu wirusowego w jądrze komórek wątrobowych. Tą formą jest kowalentnie zamknięty kolisty DNA (cccDNA), który w zakażonym hepatocycie rezyduje w postaci niezintegrowanego minichromosomu (episomu), służącego za matrycę do transkrypcji genów wirusowych. Liczba kopii cccDNA w jednej komórce waha się od 10 do 50 [11]. Dostępne analogi nukleot(z)ydowe są w stanie przez dość długi czas efektywnie hamować replikację HBV, co przejawia się klirensiem HBV-DNA z krwi, ale po przerwaniu leczenia wirerii z zasady powraca do wykrywalnych poziomów, nawet jeżeli doszło do serokonwersji w układzie HBeAg-anty-HBe, a nawet eliminacji antygeny powierzchniowego wirusa. CccDNA pełni kluczową rolę w naturalnym przebiegu i przetrwaniu zakażenia, a dopóki nie będą osiągalne leki, wpływające na eliminację matrycy genomowej z zakażonych komórek, dopóty celem terapii nie będzie całkowite wyleczenie, ale przeciwdziałanie powikłaniom lub opóźnienie ich powstawania. Wykazano, że przy replikacji poniżej progu detekcji regresji ulegają zmiany zapalne w wątrobie, normalizuje się aktywność enzymów wątrobowych, a progresja włóknienia jest dużo wolniejsza w porównaniu z fazą replikacyjną. Ponadto przy nieoznaczalnej wirerii wybitnie maleje ryzyko pojawienia się oporności na dany lek przeciwwirusowy, dlatego tak ważne jest, aby klirens HBV-DNA uzyskiwać szybko. Nie jest wykluczone, że odpowiednio długotrwała supresja replika-

cji byłyby w stanie doprowadzić do całkowitej eliminacji zakażonych hepatocytów i wyleczenia z zakażenia. Na podstawie modelu matematycznego, biorącego pod uwagę wiele składowych, w tym długość życia komórki wątrobowej, średnią liczbę kopii cccDNA w jednej komórce i zmianę w ilości cccDNA pod wpływem leczenia analogiem nukleot(z)ydowym obliczono, że eliminacja wszystkich zakażonych hepatocytów trwałaby ponad 14 lat [12]. Oznacza to, że leczenie z zamiarem całkowitego wyleczenia musiałoby być niezwykle długie, prawie dożywotnie, co przy efektywności obecnie dostępnych preparatów wydaje się nieosiągalne.

Najbardziej pożądanym efektem leczenia przeciwwirusowego jest więc eliminacja HBsAg, ale odsetek chorych, którym się to udało, jest niewielki. Tak więc u chorych HBeAg-dodatnich oczekujemy przynajmniej eliminacji antygeny HBe i pojawienia się p/ciał anty-HBe. Rokowanie w takich przypadkach jest znacznie lepsze w porównaniu z chorymi, u których nie dochodzi do trwałej serokonwersji w układzie HBe [13]. W tym ostatnim przypadku, podobnie jak w HBeAg-ujemnym pzw typu B, celem terapii jest długotrwałe utrzymanie HBV-DNA poniżej progu detekcji.

Wskazania do leczenia

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą (EASL) zasady leczenia przeciwwirusowego są takie same dla HBe-dodatnich i HBe-ujemnych przewlekłych zapaleń wątroby typu B [14]. Decyzję podejmuje się na podstawie wirerii HBV, aktywności enzymów wątrobowych i wyniku biopsji wątroby. Leczenie jest wskazane, jeżeli:

- wirerii HBV przekracza 2000 IU/ml i/lub;
- wartości ALT przekraczają górny zakres normy i
- w biopsji wątroby aktywność zapalna jest umiarkowana do dużej (A>2), a włóknienie jest „więcej niż wrotne” (F>2 w skali METAVIR).

Z powyższego wynika, że leczenia nie należy wdrażać u osób w fazie immunotolerancji, a u chorych z łagodną postacią pzw B (A<2, F<2) i nieznacznie podwyższoną aktywnością aminotransferaz należy starannie rozważyć, czy jest ono wymagane. Rozpoczęcie leczenia, zwłaszcza lekami doustnymi, nie może być podejmowane pochopnie, ponieważ w większości przypadków jest to decyzja na całe życie. W każdym przypadku odroczenia terapii obowiązują regularna kontrola chorego.

W przypadku oznaczalnej wirerii, ale poniżej 2000 IU/ml, leczenie wskazane jest u chorych z marskością wątroby niezależnie od aktywności aminotransferaz. Doprowadzenie do klirensu HBV-DNA zmniejsza w takim przypadku ryzyko powstania raka pierwotnego wątroby i dekomensacji funkcji wątroby. W przypadku zdekomensowanej marskości leczenie powinno rozpocząć się niezwłocznie, najlepiej lekiem o największej udokumentowanej skuteczności. Szybka redukcja wirerii może spowodować poprawę stanu ogólnego i zwiększa szansę na przygotowanie chorego do przeszczepu wątroby.

Wybór leku

Do leczenia pzw typu B jest aktualnie zarejestrowanych sześć leków: interferon alfa rekombinowany (Intron A, Roferon), interferon pegylowany alfa-2a (Pegasys), lami-

wudyna (Zeffix), adefovir dipivoxil (Hepsera), entecavir (Baraclude) i telbivudyna (Sebivo). Dwa kolejne leki, stosowane w leczeniu zakażenia HIV i skutecznie obniżające replikację HBV, nie mają rejestracji do leczenia pzw typu B i mogą być stosowane poza protokołem. Są to tenofovir (Viread) i lek skojarzony: tenofovir z emtricitabiną (Truvada).

Kluczowe znaczenie dla powodzenia terapii i całego jej przebiegu ma wybór leku, od którego zaczyna się kurację. Zgodnie z obowiązującymi standardami światowymi pierwszorazową kurację należy rozpocząć od leku o zdefiniowanym czasie stosowania, czyli od interferonu, albo od leku najsilniej działającego i o najwyższej genetycznej barierze oporności, czyli od entekawiru (ewentualnie od tenofowiru, który jednak nie jest w tym wskazaniu zarejestrowany). Przy wyborze leku ważne jest zachowanie równowagi pomiędzy odległymi korzyściami leczenia, czyli siłą działania leku i trwałością odpowiedzi, a odległym ryzykiem w postaci objawów ubocznych i lekooporności. Należy też brać pod uwagę preferencje chorego i ubezpieczyciela, czas trwania kuracji, drogę podania, przeciwwskazania oraz koszty kuracji i monitorowania. U pacjentów młodszych, nie obciążonych chorobami dodatkowymi, z łagodniejszą postacią choroby, a także ze stosunkowo niską wiremią i wyraźnie podwyższoną aktywnością aminotransferaz lekiem pierwszego rzutu powinien być interferon. Nie tylko lek ten stosuje się przez określony okres czasu, ale nie powoduje on lekooporności i w porównaniu z lekami doustnymi daje większą szansę na trwałą odpowiedź wirusologiczną po zaprzestaniu leczenia. W wyniku leczenia interferonem częściej, w porównaniu z lekami nukleot(z)ydowymi, dochodzi do serokonwersji w układzie HBe-anty-HBe, a także eliminacji antygenu HBs (od 3,0 do 7,8%) [15]. Niedogodnością jest umiarkowany efekt przeciwwirusowy, zła tolerancja, niewygodna droga podania i stosunkowo liczne przeciwwskazania, np. współistnienie choroby autoimmunologicznej, zaburzenia psychiczne czy zdekompensowana marskość wątroby. Tam, gdzie potrzebujemy w krótkim czasie osiągnąć pożądany efekt terapeutyczny (zwykle w zaawansowanej postaci choroby lub przy bardzo wysokiej wirmii), lekiem pierwszego rzutu powinien być jeden z wymienionych silnie działających leków doustnych. Analogi nukleot(z)ydowe są lekami dobrze tolerowanymi i wygodnymi w użyciu, ale czas ich stosowania jest bliżej nieokreślony, co znacznie podnosi koszt leczenia i monitorowania, wiąże się z ryzykiem powstania lekooporności, a ponadto rzadziej dochodzi do serokonwersji do anty-HBs, a tym samym trwałej odpowiedzi na leczenie ($\leq 1.0\%$ do 3.2%) [16]. Na ogół z chwilą zaprzestania podawania leku doustnego dochodzi w krótkim czasie do wznowy replikacji i zaostrzenia objawów zapalnych.

Zgodnie z powyższym w leczeniu pierwszorazowym zaleca się następujące schematy terapeutyczne i czas trwania kuracji:

- pegylowany interferon przez okres 48 tygodni u chorych HBeAg(+), rzadziej u HBeAg(-) bez przeciwwskazań do tej formy terapii, z wiremią $< 2 \times 10^6$ IU/ml ($< 6,3$ log IU/ml) i aktywnością ALT przekraczającą co najmniej trzykrotność górnego zakresu normy (GZN) oraz aktywnymi zmianami zapalnymi w wątrobie. Rodzaj genotypu HBV, pomimo lepszej odpowiedzi na interferon w przypadku genotypu A i B, nie jest podstawą decyzji terapeutycznej. Coraz rzadziej stosuje się interferon rekombinowany; czas trwania kuracji rIFN wynosi 24 tygodnie, a wskazania są takie same jak dla peg-interferonu;

- entekawir (lub tenofowir) przez określony okres czasu u osób HBeAg(+), które wyeliminują antygen HBe i wytworzą przeciwciała anti-HBe. Po osiągnięciu serokonwersji leczenie należy przedłużyć o 6 do 12 miesięcy. Najlepszy efekt obserwuje się u chorych z wysoką wiremią $> 2 \times 10^6$ IU/ml ($> 6,3$ log IU/ml) i podwyższoną aktywnością ALT $> 3 \times$ GZN. Szansa na trwałą odpowiedź przekracza w takich przypadkach 80% [14]. Telbivudynę można rozważyć przy niższej wirmii $< 2 \times 10^6$ IU/ml ($< 6,3$ log IU/ml). W tym przypadku obowiązuje dodatkowo kontrola HBV-DNA po pół roku leczenia. Tylko całkowita supresja wirerii upoważnia do kontynuowania telbivudyny;
- analog nukleot(z)ydowy przez czas nieokreślony, być może dożywotnio, u osób z marskością wątroby, chorych HBeAg(-) i HBeAg(+), nie eliminujących antygenu HBe. Leczenie należy prowadzić po kontrolą HBV-DNA i zmienić przy braku odpowiedzi lub po pojawieniu się wyłomu wirusologicznego na tle lekooporności.

Monitorowanie terapii i postępowanie w niepowodzeniu terapeutycznym

Pierwsze badanie HBV-DNA należy przeprowadzić po 12 tygodniach leczenia, najlepiej przy pomocy PCR w czasie rzeczywistym. Jeżeli wiremia nie spadnie > 1 log, oznacza to **pierwotny brak odpowiedzi** na dany środek terapeutyczny, albo brak współpracy ze strony chorego. Zanim zdecyduje się na zmianę lub modyfikację terapii, należy wykluczyć niestosowanie się chorego do zaleceń. Najczęściej pierwotny brak odpowiedzi na leczenie obserwuje się w przypadku adefowiru (np. z uwagi na zbyt małą dawkę terapeutyczną), który jest lekiem o umiarkowanej sile działania i pośredniej barierze genetycznej oporności. **Częściowa odpowiedź na leczenie** oznacza spadek wirmii bez uzyskania klirensu HBV-DNA w 24. tyg. leczenia interferonem, lamiwudyną, adefowirem albo telbivudyną, a w 48. tygodniu przy stosowaniu entekawiru (względnie tenofowiru). W razie pierwotnej niewrażliwości albo częściowej odpowiedzi na leczenie, obowiązuje zmiana leczenia. **Wyłom wirusologiczny** oznacza wzrost wirmii > 1 log w porównaniu z badaniem wyjściowym i po wykluczeniu błędów ze strony chorego najczęściej świadczy o lekooporności. W przypadku leczenia lekami doustnymi należy w miarę możliwości oznaczyć profil oporności i zmodyfikować kurację zgodnie z otrzymanymi wynikami.

Pegylowany interferon

Obowiązuje comiesięczna kontrola morfologii krwi i aktywności enzymów wątrobowych. Wiremiię HBV należy oznaczyć w 12., 24. i 48. tygodniu oraz po pół roku od zakończenia leczenia. U pacjentów HBeAg(+) badanie obecności antygenu HBe i przeciwciał anti-HBe wykonuje się w 24. i 48. tygodniu leczenia oraz po pół roku obserwacji. W przypadku serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe należy badać również antygen HBs (i ewentualnie p/ciała anti-HBs). Chorego należy następnie monitorować co pół roku w celu potwierdzenia trwałości uzyskanego efektu leczniczego, albo wykrycia serorewersji. Ostatnio prowadzi się badania nad ilościowym pomiarem HBsAg jako metodą monitoringu skuteczności leczenia. Wychodząc z założenia, że cccDNA jest podstawową matrycą dla transkrypcji i translacji antygenów wirusowych, w tym antygenu powierzchniowego, zmiany zawartości HBsAg w surowicy krwi mogą być odzwierciedleniem zmieniającej się puli cccDNA w tkance



wątrobowej (trudnej do rutynowego badania w codziennej praktyce), poprzedzając wzrost aktywności ALT i wzrost wirerii. Pacjenci, wykazujący systematyczny spadek poziomu HBsAg w czasie leczenia mają większe szanse na uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie, co wykazano dla peginterferonu i adefowiru [17,18]. Metoda ta pozostaje jednak ciągle w sferze badań klinicznych.

Pacjenci HBeAg(-) wymagają podobnego monitoringu jak chorzy HBe-dodatni; w przypadku klirensu HBV-DNA co pół roku należy oznaczać HBsAg.

Za pożądany efekt terapeutyczny uznaje się normalizację aktywności aminotransferaz i trwały klirens lub spadek wirerii HBV <2000 IU/mi (<3,3 log), a u pacjentów HBe-dodatnich – dodatkowo serokonwersję w układzie HBe/anty-HBe. U pacjentów HBe-ujemnych z niewykrywalnym HBV-DNA idealnym efektem końcowym jest eliminacja HBsAg.

Analogi nukleot(z)ydowe

U pacjentów HBeAg(+), leczonych analogami nukleot(z)ydowymi, wiramię HBV kontroluje się co 12 tygodni. Podobnie często należy oznaczać aktywność enzymów wątrobowych. Co pół roku należy wykonać badanie serologiczne w kierunku HBeAg i anty-HBe, a po serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe zakończyć leczenie po sześciu lub dwunastu miesiącach oraz co pół roku oznaczać HBsAg. Eliminacja antygenu powierzchniowego pod wpływem leków doustnych zdarza się jednak stosunkowo rzadko; być może ilościowe oznaczanie HBsAg w surowicy krwi będzie użytecznym narzędziem w monitorowaniu terapii i ustalaniu jej długości.

U pacjentów leczonych z założenia dożywno (patrz wyżej) pierwsza kontrola HBV-DNA wykonywana jest po 12 tygodniach leczenia w celu ustalenia wrażliwości na lek, a kolejna po 12 lub 24 tygodniach w zależności od stosowanego leku (w przypadku stosowania entekawiru i tenofowiru odstępy mogą być dłuższe). Należy dążyć do redukcji i utrzymania HBV-DNA poniżej określonego progu detekcji (idealnie poniżej 10–15 IU/ml, jeżeli tą metodą jest PCR w czasie rzeczywistym). Utrzymywanie tak niskiej wirerii przeciwdziała powstawaniu lekooporności i prowadzi do poprawy obrazu histopatologicznego. U chorych z dodatnim antygenem HBe należy co 6 miesięcy sprawdzać, czy nie doszło do eliminacji antygenu i pojawienia się przeciwciał.

Zasady modyfikowania terapii

W przypadku pierwotnego braku odpowiedzi na interferon, stwierdzonego po 12 tygodniach terapii, lek należy odstawić i wdrożyć lek doustny. Nie ma jednomyślności co do postępowania w częściowej odpowiedzi na leczenie. Dodanie do interferonu lamiwudyny poprawia skuteczność, ale jest to ograniczone do czasu trwania terapii i nie przekłada się na poprawę trwałej odpowiedzi wirusologicznej [19]. Takie postępowanie nie jest więc rekomendowane jako rutynowe. Łączenie interferonu z innymi analogami nukleot(z)ydowymi nie jest w chwili obecnej zalecane z uwagi na brak badań klinicznych w tym zakresie.

W przypadku pierwotnego braku odpowiedzi na analog nukleot(z)ydowy należy niezwłocznie **przejsć na inny lek** doustny, np. w przypadku nieskuteczności leczenia adefowirem

alternatywą jest entekawir lub tenofowir. Pierwotna niewrażliwość na lamiwudynę, entekawir, telbivudynę i tenofowir zdarza się rzadko; w takich przypadkach należy najpierw ustalić, czy pacjent stosował się do zaleceń.

W przypadku pojawienia się oporności na dany lek (wyłomu) jedyną zalecaną terapią ratunkową jest **dodanie** drugiego, możliwie najsilniejszego, analogu, nie wykazującego oporności krzyżowej z dotychczas stosowanym preparatem, co ma przeciwdziałać powstaniu wieloopornego szczepu HBV [20]. Taka strategia wymaga wykonania profilu oporności i znajomości zasad kojarzenia leków. Ogólne zasady są następujące:

- oporność na lamiwudynę: dodaj adefowir (ewentualnie tenofowir);
- oporność na adefowir: dodaj lamiwudynę, entekawir lub telbivudynę w substytucji N236T (ewentualnie zmień na Truvadę); dodaj entekawir w substytucji A181T/V (ewentualnie zmień na Truvadę);
- oporność na telbivudynę: dodaj adefowir (ewentualnie tenofowir);
- oporność na entekawir: dodaj tenofowir (brak danych o odległych skutkach takiego leczenia);
- oporność na tenofowir: nie została do tej pory opisana; należałoby dodać entekawir, lamiwudynę, telbivudynę lub emtricitabinę.

Specjalne grupy chorych

Współzakażenie HIV i HBV

Zasady terapii i monitorowania są podobne jak w leczeniu chorych HIV-ujemnych. Najlepiej przy leczeniu pierwszorazowym uwzględnić jednocześnie HIV i HBV, np. przez zastosowanie terapii trójlekowej: tenofowir, emtricitabina (w skojarzeniu – Truvada) i inny lek anty-HIV. Jeżeli najpierw wdrażane jest leczenie zakażenia HBV, należy stosować wyłącznie leki nieaktywne wobec HIV (adefowir, telbivudyna). Takie leczenie można kontynuować tylko w przypadku uzyskania klirensu HBV. Leki skuteczne wobec HIV są w monoterapii przeciwwskazane.

Współzakażenie HBV i HCV

Jeżeli wskazane jest leczenie, to obowiązuje schemat jak dla HCV – pegylowany interferon z rybawiryną (na ogół za chodzi supresja HBV przez HCV). W razie zaostrzenia pzw typu B po wyeliminowaniu HCV należy zastosować analog nuklet(z)ydowy.

Zdekompensowana marskość wątroby; profilaktyka wznowy HBV po przeszczepie wątroby

Interferon jest przeciwwskazany. Leczenie wdraża się niezależnie od aktywności enzymów wątrobowych (mogą być w normie). Najlepiej zastosować najsilniejszy dostępny lek o najwyższej barierze oporności, aby szybko doprowadzić do supresji HBV-DNA. Jeżeli konieczne jest zastosowanie lamiwudyny (wymóg płatnika), to powinno się stosować ten lek w połączeniu z adefowirem (ewentualnie z tenofowirem). Leczenie należy prowadzić dożywno albo do czasu przeszczepienia pod ścisłą kontrolą HBV-DNA dla uchwycenia lekooporności. Po przeszczepie leczenie analogami nukleot(z)ydowymi należy kontynuować w połączeniu z immuno-

globuliną anti-HBs. Do tej pory publikowane opracowania o leczeniu zakażenia HBV przed przeszczepem wątroby dotyczyły jedynie lamiwudyny bez lub w skojarzeniu z adefowirem, dlatego brak jest danych o długoterminowym stosowaniu entekawiru w zdekompenowanej marskości wątroby i jako profilaktyki wznowy zakażenia HBV po przeszczepieniu. Połączenie analogu z immunoglobuliną anti-HBs skutecznie zabezpiecza przed nawrotem zakażenia >90% osób po przeszczepie [21].

Leczenie piorunującego zapalenia wątroby typu B

Nie udowodniono jednoznacznie skuteczności leczenia lekami doustnymi w ciężkiej postaci ostrego zwz B, ale w razie zagrożenia życia pacjenta i wobec dostępności leków, ich zastosowanie wydaje się nieodzowne. Dotychczasowe doświadczenia, uzyskane na małych grupach chorych, dotyczą jedynie stosowania lamiwudyny, a wyniki nie są jednoznaczne. Poprawa może wynikać ze spontanicznej eliminacji HBV, a nie z supresji replikacji pod wpływem leku. Leczenie należy kontynuować przez trzy miesiące po serokonwersji do anti-HBs, albo przez 6 miesięcy po serokonwersji do anti-HBe, jeżeli nie dochodzi do eliminacji HBsAg.

Ciąża

Duże bezpieczeństwo stosowania leków anti-HBV w ciąży zostało potwierdzone na pacjentkach jednocześnie zakażonych wirusem HIV, ale tylko telbivudyna i tenofovir należą do kategorii B, pozostałe leki mieszczą się w kategorii C ze względu na potencjalne niebezpieczeństwo teratogenności. Dlatego terapię w ciąży należy ograniczać do przypadków niezbędnych, np. jeżeli dochodzi do poważnego zaostrzenia zakażenia, istnieje ryzyko dekompensacji funkcji wątroby po przerwaniu leczenia, albo bardzo duża wiremia stwarza ryzyko zakażenia okołoporodowego (wtedy leczenie należy rozpocząć w trzecim trymestrze). Obowiązuje staranne monitorowanie ciężarnej w celu wykrycia ewentualnego zaostrzenia procesu zapalnego.

Piśmiennictwo:

1. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007; 45: 507–39
2. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001; 34: 617–24
3. Lok AS, Lai CL: A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology*, 1988; 8: 1130–33
4. Fattovich G, Ruggie M, Brollo L i wsp: Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBe to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*, 1986; 6: 167–72
5. McMahon BJ: Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis*, 2005; 25(Suppl.): 3–8
6. Moreno MR, Otero M, Millan A i wsp: Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1999; 572–75
7. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT i wsp: Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002, 35: 1522–7.
8. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR i wsp: Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008, 49: 652–7.
9. Chevaliez S, Bouvier-Alies M, Laperche S, Pawlotsky JM: Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol*, 2008; 46: 1716–23

Chorzy dializowani i po przeszczepie nerki

Dawki leków należy dostosować do klirensu kreatyniny. Adefowir jest przeciwwskazany, ponieważ opisano pogorszenie funkcji nerek podczas stosowania tego leku. U pacjentów planowanych do przeszczepienia nerki i po przeszczepie lekiem z wyboru wydaje się entekawir. U chorych przeszczepionych, z uwagi na ryzyko pogorszenia pracy nerki, nie należy stosować tenofoviru.

Pacjenci przed chemioterapią

Przed przystąpieniem do leczenia lekami cytostaticznymi i/lub biologicznymi (rituximab, alemtuzumab) rekomenduje się oznaczenie u pacjenta antygenu HBs i p/ciał anti-HBc. W jednym i w drugim przypadku wykrycia markerów serologicznych zakażenia HBV powinno oznaczyć się wiramię HBV. Pacjenci HBsAg-dodatni i anti-HBc(+) z wykrywalnym HBV-DNA wymagają profilaktycznego podania analogu nukleot(z)ydowego na miesiąc przed rozpoczęciem chemioterapii, w jej trakcie i 12 miesięcy po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. W wyborze leku należy kierować się wiramię. Jeżeli HBV-DNA nie przekracza 2000 IU/ml, można zastosować lamiwudynę lub telbivudynę, zwłaszcza jeżeli zakładany czas profilaktyki nie przekracza 12 miesięcy. W wiramii >2000 IU/ml wskazany jest entekawir (ewentualnie tenofovir). U chorych anti-HBc(+) i HBV-DNA ujemnych należy ściśle monitorować wiramię HBV i aktywność aminotransferaz przez cały czas leczenia i 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii, aby wkroczyć z leczeniem niezwłocznie po wykazaniu reaktywacji zakażenia [22]. Rekomenduje się wtedy lek o dużej skuteczności i barierze dla oporności, np. entekawir (ewentualnie tenofovir).

Poniższe opracowanie nie wyczerpuje wszystkich możliwych rekomendacji. Jest jedynie próbą podsumowania aktualnie obowiązujących zaleceń, zaproponowanych przez panel ekspertów Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą. Zalecenia będą zmieniały się wraz z pojawianiem się nowych leków przeciwwirusowych i doskonalszych metod diagnostycznych.

10. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N i wsp: An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*, 2001; 80: 63–71
11. Seeger C, Mason WS: Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev*, 2000; 64: 51–68
12. Tsiang M, Gibbs CS: Analysis of hepatitis B virus dynamics and its impact on antiviral development. *Methods Mol Med*, 2004; 96: 361–77
13. van Zonnefeld M, Honkoop P, Hansen BE i wsp: Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004; 39: 804–10
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009, 50: 227–42
15. Marcellin P, Lau GK, Bonino F i wsp: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1206–17
16. Lai CL, Gane E, Liaw YF i wsp: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1011–20
17. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S i wsp: Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1750–58
18. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M i wsp: Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2006; 44: 675–84



19. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX i wsp: Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2682-95
20. Fournier C, Zoulim F: Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis*, 2007; 11: 869-92
21. Samuel D: Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*, 2004; 24(Suppl.1): 55-62
22. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ i wsp: Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46: 1085-89